

# A Importância Biológica da Quiralidade em Fármacos

The importance of the stereochemistry activity in drugs

The Antônio Juscelino<sup>1</sup>, Débora Rosa Moreira<sup>1</sup>, Diogo Carvalho Lima<sup>1</sup>,  
José Luiz Campos<sup>1</sup>, Lindojonson Mario Filho<sup>1</sup>, Robério Marcos Alcântara<sup>2</sup>

1. Acadêmicos da Faculdade de Farmácia do Planalto Central
2. Tutor da Faculdade de Farmácia do Planalto Central

**RESUMO** – A identificação de fármacos com atividades biológicas, tais como, anorexígenos, epilépticos, analgésicos, ansiolíticos foram estudado quanto: a fórmula estrutural, estereoquímica, princípio ativo e contra indicações.

**PALAVRAS-CHAVE** – Fármacos, estereoquímica

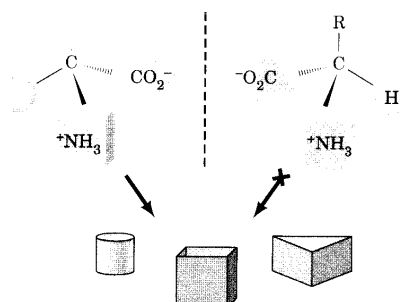
**SUMMARY** –Identification of drugs with biological activities were studied as for the structural formula, stereochemistry, active beginning and against indications.

**KEYWORDS**- Drugs, stereochemistry

## INTRODUÇÃO

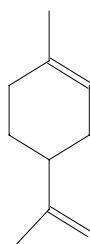
A maioria das moléculas que constituem as plantas e animais são quirais, e geralmente apenas uma forma da molécula quiral em uma dada espécie. Todos, exceto um dos 20 aminoácidos que constituem as proteínas naturalmente são quirais, e todos são classificados como levogiros.

A origem das propriedades biológicas relacionadas à quiralidade é freqüentemente comparada especificidade de nossas mãos com suas respectivas luvas; a especificidade para uma molécula (como uma mão) em um sítio de recepção quiral (uma luva) é favorecida apenas em uma direção. Se tanto a molécula ou o sítio de recepção biológico tem lateralidade errada, a resposta fisiológica natural (ou seja, impulso neural, catálise da reação) não irá ocorrer. Um diagrama mostrando como nas um aminoácido em um par de enantiômeros pode interagir em uma direção ótima com um ligante hipotético (ou seja, em uma enzima) é mostrado na Figura 1. Devido ao estereocentro tetraédrico do aminoácido, ligação de três pontos pode ocorrer com alinhamento apropriado para apenas um dos dois enantiômeros.



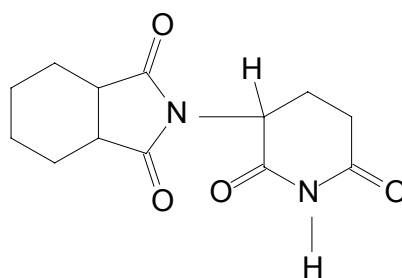
**Figura 1. Apenas um dos dois aminoácidos enantioméricos mostrados pode atingir três pontos de ligação com o sítio de hipotético (ou seja, em uma enzima).**

Moléculas quirais podem apresentar suas lateralidades diferentes de muitas maneiras, incluindo a maneira que afetam os seres humanos. Uma forma enantiomérica de um composto chamado limone é responsável principalmente pelo odor das laranjas, e o outro enantiômero pelo odor dos limões, Figura 2.



**Figura 2. Fórmula estrutural do limoneno (óleo de limão)**

A atividade de medicamentos contendo estereocentros pode da mesma forma variar entre enantiômeros, às vezes com sérias ou mesmo trágicas conseqüências. Durante muitos anos antes de 1963 o medicamento talidomida, Figura 3, foi usado para aliviar náusea matinal em mulheres grávidas. Em 1963 foi descoberto que a talidomida era a causa de terríveis defeitos congênitos em muitas crianças nascidas após o uso do medicamento.



### **Figura 3. Fórmula estrutural da Talidomida**

Mais tarde, começaram a aparecer evidências indicando que enquanto um dos enantiômeros da talidomida (a molécula dextrogira) tinha o efeito intencional de curar a náusea matinal, o outro enantiômero, que também estava presente no medicamento (em uma quantidade igual), podia ser a causa dos defeitos congênitos. A evidência em relação aos efeitos dos dois enantiômeros é complicada pelo fato de que, sob condições fisiológicas, os dois enantiômeros se interconvertem. Atualmente, entretanto, a talidomida está aprovada sob regulamentos altamente severos para o tratamento de uma complicação séria associada à hanseníase. Seu potencial para uso contra outras condições incluindo AIDS, câncer de cérebro e artrites reumatóides também está sob investigação.

Os principais objetivos do presente trabalho sob orientação tutorial foram (i) pesquisar sobre fármacos com atividades biológicas, tais como, anorexígenos, epiléticos, analgésicos e ansiolíticos que apresentem substâncias com quiralidade, bem como, (ii) as composições, as estruturas químicas, princípios ativo, contra indicações e atuações das drogas.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **1. ANOREXÍGENOS E OBESIDADE**

O tratamento da obesidade é complexo e deve abranger restrição calórica, exercícios físicos e orientação psicológica para estabelecer novos e permanentes hábitos alimentares.

Os anorexígenos, além de suprimirem o apetite, são estimulantes do sistema nervoso central, além da suspensão do apetite provocam uma síndrome anfetaminica caracterizada por euforia, diminuição do cansaço, maior capacidade intelectual, maior iniciativa e atividade motora. Essas drogas, após algumas semanas de uso podem criar tolerância e dependência psíquica, inclusive a do tipo tolerância cruzada.

Devido a essas propriedades, os anoreticos são medicamentos controlados por lei. Quando se interrompe o uso prolongando dos anoreticos, surgem períodos de fadiga e depressão mental.

O efeito supressor do apetite pelas drogas desaparece quando se suspende a medicação e, além disso não se observa o efeito anorexígeno em todas as pacientes. Clinicamente não há provas de que haja um anorexígeno superior aos congêneres.

As reações adversas representam o exagero das ações farmacológicas, especialmente aquelas do espectro simpaticomimético desses medicamentos, como, por exemplo, nervosismo, inquietação, tremores, insônia, taquicardia, hipertensão, midríase e perturbações gastrointestinais.

Os anorexígenos não devem ser indicados para hipertensos, hipertiroideos e pessoas sensíveis aos adrenérgicos, tampouco para indivíduos de personalidade susceptível ao abuso de drogas.

Os supressores ou moderadores do apetite podem ser classificados em duas grandes classes: anfetamínicos e não-anfetamínicos.

### **ANFEPROMONA**

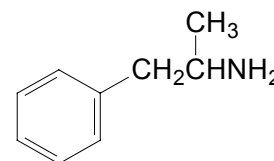
Fórmula molecular: (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N)

Classificação da cadeia: Mista, insaturada, aromática.

Número de Carbono: sp<sup>3</sup> = 3, sp<sup>2</sup> = 6, Tipo de Ligação: π = 3, σ = 22

Nome Comercial = Dualid

Fórmula Estrutural



anfetamina

Similar à amfetamina, Produz estímulos do SNC, Elevação da pressão arterial, Produz efeito de tolerância (vicia o organismo)

O mecanismo de ação anorexígeno é desconhecido e não se sabe se trata somente de suspensão da fome ou se estão envolvidos outros efeitos sobre o SNC ou metabólicas. A anfepromona e seus metabólitos podem atravessar a barreira hematoencefálica.

Indicações: Peso excessivo patológico. Obesidade exógena, em combinação com uma dieta adequada (restrição calórica) por um período curto (somente umas semanas).

Superdosagem: Observam-se tremores, respiração rápida, confusão, alucinações, estados de pânico seguidos de fadiga e depressão. Podem ocorrer arritmias, hipertensão, náuseas, vômitos e diarreia.

Reações adversas: Convulsões (epiléticas), psicoses, ansiedade, euforia, depressão mudança na libido e perda de cabelo.

Precauções: Administrar com precauções em pacientes com doenças cardiovasculares e em epiléticos. Não utilizar em gestantes.

**INTERAÇÕES: ÁLCOOL A ANFEPROMONA INTERFERE COM A AÇÃO DOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS.**

## **2. DROGAS EPILÉTICAS**

Drogas Epiléticas são usadas em crises generalizadas de epilepsias. Drogas Sedativas Hipnóticas - o principal uso terapêutico é produzir sedação com alívio concomitante da ansiedade, ou seja, encorajar o sono

Farmacologia Básica

1- Sedativo (Ansio1ítico — reduzir a ansiedade e exercer efeito calmante, com pouco ou nenhum efeito motor ou mental.

2.- Droga Hipnótica — produzir sonolência e encorajar o início e a manutenção de um estado de sono que se assemelhe o mais possível ao estado natural do sono.

Efeito Hipnótico - envolve uma depressão mais profunda do sistema nervoso central que a sedação.

## ESTADO ATUAL DO DESENVOLVIMENTO DROGAS EPILÉTICAS

Devido as grandes variedades das crises, n se pode ser tratada apenas por uma droga, pode haver mais de um mecanismo responsável pelas diversas crises convulsivas, e drogas úteis em um tipo de crise, podem por vezes agravar outros tipos. Existem 3 substâncias utilizadas para diversas crises de epilepsias: FENITOÍNA, CARBAMAZEPINA, ÁCIDO VALPRÓICO

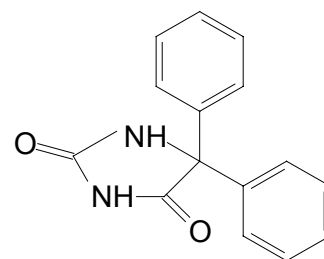
### FENITOÍNA

Fórmula Molecular: (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O)

Classificação da cadeia: Cíclica, heterocíclica, insaturada, aromática.

Número de Carbono: sp<sup>3</sup> = 1, sp<sup>2</sup> = 14. Tipo de Ligação: π = 8 σ = 35.

Fórmula Estrutural



fenitoína

A mais antiga droga antiepiléptica não sedativa, introduzida em 1938, após uma avaliação sistemática de compostos como fenobarbital que altera crises convulsivas induzidas eletricamente em animais de laboratório.

EFEITOS ADVERSOS — Incluem ataxia, nistagmo, prejuízos cognitivos, reações de hipersensibilidade, variando desde rash cutâneo até a síndrome de Stevens-Johnson.

### ANALGÉSICOS

Nos animais homeotérmicos, a constância da temperatura corporal é mantida por um mecanismo delicado entre a produção e a perda de calor. O sistema de termorregulação compreende elementos termorreceptores, centros termorreguladores e efetadores. O centro termorregulador no hipotálamo posterior regula o ponto fixo no qual a temperatura corporal é mantida. Ao receber as informações aferentes, este centro coordena as respostas dos efetadores. A perda de calor da pele é regulada através do controle da atividade vasomotora e sudorese e a produção de calor pode ser

aumentada por contrações musculares produzida pelo calafrio. A febre ocorre quando há um distúrbio ao termostato hipotalâmico, elevando o ponto fixo da temperatura corporal.

#### Conceito e Atuação

Os analgésicos são drogas que atuam sobre a termorregulação provocando queda da temperatura febril; são também capazes de aliviar a dor inflamatória, além de apresentarem na sua maioria, atividade antiinflamatória.

Os principais analgésicos e antitérmicos em uso atual são de origem sintética e podem ser agrupados em derivados do ácido salicílico, derivados do para-aminofenol e derivados da pirazolona. Acredita-se que a principal ação dos analgésicos é a inibição da ciclooxigenase, a enzima responsável pela biossíntese de prostaglandinas como descrita por Vane. A produção posterior prostanoídes exige a síntese de nova enzima. Isto significa que o efeito da droga continua após a própria droga ter sido aparentemente retirado do tecido.

#### Efeito Analgésico

Quando empregados como analgésicos estas drogas são efetivas contra dores de intensidade baixa a moderada particularmente aquelas associadas à inflamação. Não leva a dependência, não produzem hipnose nem alteram outra percepção sensorial que não a dor. A atividade analgésica dos salicilatos é diferente da apresentada pelos hinoanalgésicos de ação central com morfina, a diferença parece decorrer do fato de que salicilatos exercem seu efeito principal por prevenir um estado sensibilização de receptores nervosos para a dor. Os salicilatos portanto, são eficazes principalmente contra certos tipos de dor — aquelas nos quais as prostaglandinas amplificam os mecanismos de dor básico.

#### Efeitos Colaterais (Gastrintestinais)

Os efeitos comuns são náuseas, dispepsia, vômito, podendo ocorrer irritação da mucosa gástrica com ulceração e pequenas áreas hemorrágicas.

#### (Função plaquetária)

A aspirina causa nítido prolongamento do tempo de sangramento. Este efeito é provavelmente resultante da acetilação da ciclooxigenase plaquetária e conseqüente redução da formação de tromboxana.

#### (Efeitos respiratórios)

Os efeitos dos salicilatos na respiração são de grande importância porque contribuem para graves distúrbios do equilíbrio ácido-base que caracterizam a intoxicação por esses grupos de fármacos. Doses terapêuticas plenas de salicilatos induzem o aumento do consumo de oxigênio e da produção de CO<sub>2</sub>.

#### Contra Indicações:

(Salicilatos na gravidez)

Os salicilatos atravessam rapidamente a placenta. Entretanto, não existem evidências de que doses terapêuticas moderadas de salicilatos causem danos ao feto humano. Contudo, a aspirina inibe a adesão e agregação plaquetária, conseqüentemente o consumo de aspirina no final da gravidez aumenta o risco de hemorragia pré ou pós-parto.

(Síndrome de Reyer)

Uma considerável causa de evidências implicam o uso de salicilatos como fator importante na lesão hepática grave e encefalopatia observada na síndrome de Reye. O emprego de salicilato em crianças com catapora ou influenza é contra-indicado.

(Hipersensibilidade)

A hipersensibilidade também causa resposta indesejadas para salicilatos, que se manifesta sob formas variadas, desde simples urticárias até situações mais graves, caracterizada por reações anafiláticas.

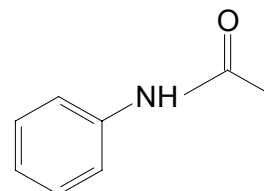
Derivados do para-aminofenol

## ACETANILIDA

Fórmula Molecular (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO)

Número de Carbono: sp<sup>3</sup> = 1, sp<sup>2</sup> = 7. Tipo de Ligação: π = 4 σ = 10.

Fórmula Estrutural



O primeiro representante deste grupo a ser utilizado como analgésico foi a acetanilida.

Quanto classificação das cadeias carbônicas a acetanilida se caracteriza por uma cadeia fechada, aromática, insaturada e homocíclica. Possuem efeito analgésico que não diferem da aspirina, possui apenas fraca atividade antiinflamatória.

## ANSIOLÍTICOS

Os ansiolíticos são fármacos utilizados no combate aos sintomas causados pela ansiedade. Esta disfunção do sistema nervoso central é mal característico do final do Século XX. Parece, em sua grande

parte, ser causado pelo próprio homem. No afã de construir uma estrutura social que lhe pareça adequada, ele não percebe que esta o está destruindo física e mentalmente.

Atualmente, os transtornos mentais em prevalência situam-se no mesmo nível das doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão. Destes transtornos, a ansiedade é o problema mais freqüente visto em atendimento médico primário e na população de modo geral. A incidência é maior na população mais jovem, atingida em sua vida pessoal e profissional. Muitas vezes, não identificando o problema, o paciente não procura a ajuda especializada, podendo ter agravado o quadro clínico.

Na realidade, o termo ansiedade engloba uma série de quadros clínicos diversos, que apresentam prognósticos diferentes e terapêutica específica. Destaque antes da instituição de qualquer tipo de tratamento, é importante que seja feita identificação cuidadosa dos principais grupos de sintomas que o paciente apresenta, para o estabelecimento do diagnóstico. Em alguns casos é mais importante o tratamento psicológico que o terapêutico

## **CLASSIFICAÇÃO DOS FARMACOS**

- Benzodiazepínicos;
- Agonistas do receptor 5HT<sup>1a</sup> da serotonina;
- Barbitúricos
- Antagonistas Beta- Adrenergicos

## **BENZODIAZEPÍNICOS**

Em 1957, enquanto trabalhava para a empresa Roche, Rudal descobriu o efeito tranqüilizante do oxidoclorodiazepam, que Sternbach, na empresa, já tinha sintetizado em 1955.

Estas descobertas foram seguidas pela síntese de um grande número de substâncias similares, dos quais as mais comuns são o Diazepam (Valium), o Flunitrazepam (Rophynol), o Oxazepam (Serenal) e o Lorazepam (Temesta). Estas substâncias afectam os receptores gaba, mas ao contrário dos barbitúricos, que tem efeito primariamente ao nível do tronco cerebral, elas afetam o núcleo subcortical. Isto implica que elas têm uma função tranqüilizante apenas com pequena influência nas funções cognitivas e nível de consciência. A funcionalidade primária destas substâncias não é propriamente sedativa, mas elas reduzem a força dos estímulos sensoriais recebidos: o efeito é que o mundo que nos rodeia aparenta ficar mais tranqüilo. A sua área de prescrição é assim, fundamentalmente como ansiolítico. Uma característica especial do Valium é o seu efeito relaxante sobre os músculos.

As Benzodiazepinas tem uma toxicidade muito baixa: tentativas de cometer suicídio com elas estão sujeitas a falhar, a não ser que seja combinada com outras substâncias (álcool).



## DIAZEPAN

Princípio ativo: diazepam, benzodiazepinas

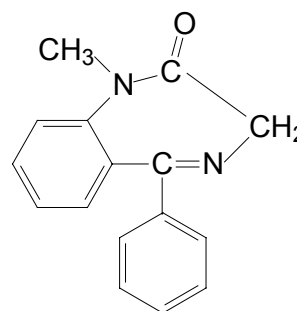
Fórmula molecular: (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O)

Classificação da cadeia: Mista, insaturada, aromática.

Número de Carbono: sp<sup>3</sup> = 2, sp<sup>2</sup> = 14,

Tipo de Ligação: π = 8 σ = 22.

Fórmula estrutural



Indicações: ansiedade, distúrbios psicossomáticos, miorelaxante e anticonvulsivante. Podem auxiliar no tratamento da depressão suave, sedação prévia a intervenções ( endoscopias, biopsias, fraturas ) , estados de agitação motora.

Composição: Diazepam 5m e 10 mg ( comprimidos)

Diazepam 10mg /2 ml ( injetável).

Contra – indicações: miastenia grave, glaucoma, insuficiência pulmonar aguda, depressão respiratória, insuficiência hepática renal, a relação risco benefício deverá ser avaliada em pacientes com antecedentes de crises convulsivas, hipoalbuminemia, psicose.

## Conclusão:

Esta pesquisa bibliográfica permitiu aos alunos do método tutorial, conhecer as fórmulas estruturais, fórmula molecular e o estereocentro de diversas drogas comercial com atividade biológica.

## BIBLIOGRAFIA

1. ARTHUR C. GUYTON, et al, **Tratado de Fisiologia Médica.** 9ª edição. Guanabara Koogan. 1997.
2. AMES B WYNGAARDEN, & LLOYD H. SMITH, JR., **Tratado de Medicina Interna.** 18ª edição. Editor Guanabara. 1990.

3. PENILDON SILVA, **Farmacologia**. 5ª edição. Guanabara Koogan. 1997.
4. BERTRAN G. KATZUNG, **Farmacologia Básica e Clínica**. 2ª. Edição. Editora Afiliada. 2000.
5. GOODMAN & GILMAN, **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9ª Edição. 1996.